

DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1415

А.В. Исаева^{1,2}, А.П. Зима^{1,6}, И.П. Шабалова³, Н.В. Рязанцева^{4,5}, О.А. Васильева¹, К.Т. Касоян³,
Т.В. Саприна¹, В.Н. Латыпова¹, И.С. Берёзкина¹, В.В. Новицкий¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация² Томский НИИ онкологии, Томск, Российская Федерация³ Российская медицинская академия последилового образования, Москва, Российская Федерация⁴ Сибирский федеральный университет, Красноярск, Российская Федерация⁵ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация⁶ Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Российская Федерация

β-Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток

В обзоре представлены сведения о структуре и механизмах функционирования β-катенина, его роли в опухолевой трансформации при различных вариантах неоплазий. Первичная структура β-катенина позволяет ему взаимодействовать со многими факторами и лигандами, в т.ч. с факторами транскрипции, α-катенином, белком клеточной адгезии кадгерин, Axin, малыми ГТФазами семейства Rho, Bcl9 и др. Все это объясняет его внутриклеточную многофункциональность. Также приведены данные об участии β-катенина в механизмах адгезии, регуляции метаболизма РНК, формировании контактов с цитоскелетом, его роли как кофактора в каноническом Wnt-сигнальном пути; приведены примеры про- и противовоспалительных эффектов β-катенина. Участие β-катенина в опухолевой трансформации и прогрессии некоторых злокачественных опухолей в настоящее время не вызывает сомнений. Освещены современные представления об изменении экспрессии β-катенина при таких эпителиальных злокачественных опухолях, как рак толстой кишки, рак предстательной железы, различные варианты рака щитовидной железы, гепатоцеллюлярный рак, а также перспективах его использования как маркера и предиктора злокачественных опухолей. Продолжение исследований в данном направлении позволит не только использовать β-катенин как потенциальный предиктор злокачественных опухолей, но и разработать подходы к их таргетной терапии.

475

Ключевые слова: β-катенин, Wnt/β-катениновый сигнальный путь, опухолевая трансформация эпителиальных клеток.

(Для цитирования: Исаева А.В., Зима А.П., Шабалова И.П., Рязанцева Н.В., Васильева О.А., Касоян К.Т., Саприна Т.В., Латыпова В.Н., Берёзкина И.С., Новицкий В.В. β-Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (4): 475–483. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1415)

A.V. Isaeva^{1,2}, A.P. Zima^{1,6}, I.P. Shabalova³, N.V. Ryazantseva^{4,5}, O.A. Vasil'eva¹, K.T. Kasoayn³,
T.V. Saprina¹, V.N. Latypova¹, I.S. Berezkina¹, V.V. Novitskii¹¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation² Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies, Moscow, Russian Federation⁴ Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation⁵ Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation⁶ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

β-Catenin: Structure, Function and Role in Malignant Transformation of Epithelial Cells

The article presents the data on the structure and mechanisms of β-catenin functioning. The basic aspects of the role of β-catenin in malignant transformation have been studied at various tumors. Primary structure of β-catenin allows it to interact with many factors and ligands, including transcription factors, α-catenin, cadherin, Axin, Rho family GTPases, Bcl9 et al. This interaction is the base for β-catenin's intracellular multi-functioning. The review presents data on the participation of β-catenin in the mechanisms of adhesion, regulation of RNA metabolism, formation contacts with the cytoskeleton and its role in the canonical Wnt signaling pathway, marked examples pro-inflammatory and anti-inflammatory effects of β-catenin. The β-catenin involvement in malignant transformation and progression of certain tumors is not in doubt. The data on the changes in β-catenin expression in the given examples of colon cancer, prostate cancer, different forms of thyroid cancer and hepatocellular carcinoma are presented with the prospects of its use as a marker and a predictor of malignant transformation. Continued research in this area will not only make use of β-catenin as a potential predictor of malignant tumors, but also to develop approaches to targeted therapy.

Key words: β-catenin, Wnt/β-catenin signaling, malignant transformation epithelial cells.

(For citation: Isaeva A.V., Zima A.P., Shabalova I.P., Ryazantseva N.V., Vasil'eva O.A., Kasoayn K.T., Saprina T.V., Latypova V.N., Berezkina I.S., Novitskii V.V. β-Catenin: Structure, Function and Role in Malignant Transformation of Epithelial Cells. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (4): 475–483. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1415)

Введение

β -катенин относится к семейству молекул-катенинов. Впервые это семейство белков было обнаружено и выделено при изучении общих механизмов адгезии Е-кадгерина (увоомурина) в 1989 г. [1], когда группа ученых под руководством R. Kemler определила 3 независимых белка, ассоциированных с цитоплазматическим доменом Е-кадгерина. Относительно функции этих молекул была высказана гипотеза о том, что они обеспечивают связь Е-кадгерина с цитоскелетом. Отсюда и их название — катенины (от лат. *catena* — цепь). В соответствии с молекулярной массой белков — 102, 88 и 80 кДа — им были даны обозначения α , β и γ -катенин (плакоглобин) [1].

Все катенины, за исключением структурно неродственного α -катенина, содержат центральную область, состоящую из Armadillo (Arm)-повторов (от 9 до 12), представляющих собой относительно консервативную последовательность аминокислот [2–4].

На основании гомологии первичной последовательности катенины позвоночных, содержащие Arm-домены, делят на 3 подсемейства: β -катенины (β -катенин, γ -катенин / плакоглобин), p120 (p120; Armadillo-Repeat gene deleted in Velo-Cardio-Facial syndrome, ARVCF; δ -катенин; p0071) и плакофилины 1 и 3. Такое подразделение катенинов позвоночных отражает их функциональные особенности [4, 5].

Следует отметить, что не все белки, содержащие Arm-повторы, способны связывать кадгерины. По определению они не относятся к катенинам; одним из примеров может служить белок α -импортин, который участвует в переносе сигнальных белков в ядро [4].

Все разнообразие катенинов образует сложную функциональную сеть [4]. Дисбаланс в работе катенинов является звеном патогенеза ряда заболеваний, включая врожденные пороки развития, онкологические заболевания, метаболические нарушения, когнитивные расстройства, остеопороз [6–8].

Структура β -катенина

β -катенин (781 аминокислотный остаток у человека) — один из членов белков суперсемейства Arm [2]. Его первичная структура состоит из NH_2 -терминального домена (NTD), центрального региона, представленного 12 Arm-повторами (R1–R12), и COOH -терминального конца (CTD) (рис. 1) [9, 10].

Каждый Arm-повтор включает приблизительно 42 аминокислотных остатка, образующих 3 спирали. Все вместе Arm-повторы образуют суперспираль, формирующую длинную положительно заряженную канавку. В конце центрального региона (R12) расположена специфическая консервативная петля (спираль С), упакованная в CTD и домен Arm-повторов с формированием ядра суперспирали [11]. Вместе CTD и спираль С известны как домен трансаактивации, который связывается с множеством регуляторов транскрипции и регуляторами хроматина [9].

NTD и CTD могут быть структурно гибкими, в то время как центральная область образует относительно жесткий скаффолд (каркас), который служит платформой для связывания многих факторов, в т.ч. факторов транскрипции Tcf (T cell factor) и LEF (Lymphoid Enhancer Factor), α -катенина, белка клеточной адгезии кадгерина, APC (Adenomatous Polyposis Coli), Axin, BCL9

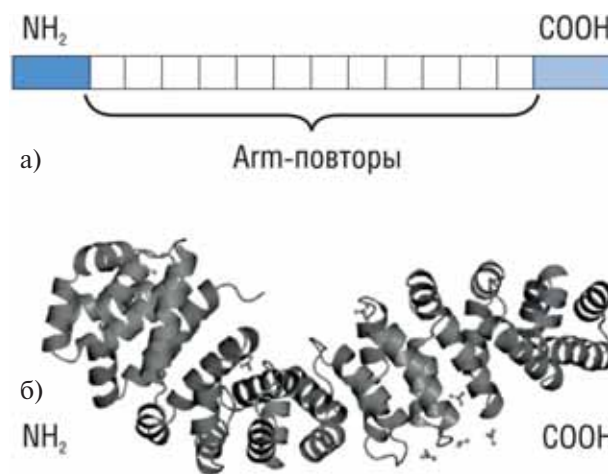


Рис. 1. Структура β -катенина.

Примечание. а — первичная структура β -катенина: центральный домен, состоящий из 12 Arm-повторов; б — ленточная структура β -катенина [<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1qz7>].

и ICAT (Inhibitor of β -Catenin and Tcf4), малых ГТФаз семейства Rho и других [10, 11]. β -катенин взаимодействует со многими белками, участвующими в метаболизме РНК, такими как регуляторы сплайсинга РНК и некоторыми РНК-связывающими белками (RBP) в ядре. Это говорит о том, что β -катенин может регулировать метаболизм РНК, либо напрямую связываясь с РНК, либо косвенно через другие RBP [12]. На данный момент зарегистрировано более 38 молекул, взаимодействующих с β -катенином [13].

На основании структурных и термодинамических данных было высказано предположение, что NTD и CTD могут препятствовать неспецифическим белок-белковым взаимодействиям в области Arm-повторов, т.к. в этих трех регионах имеются различия в распределении заряда, и, кроме того, NTD и CTD являются кислыми, а центральный домен — основным. Таким образом, 2 концевых домена могут оградить Arm-повторы и выступить в качестве «внутримолекулярных шаперонов» центральной области [14].

Методами биохимического и спектрометрического анализа было показано, что сайты связывания для вышперечисленных агентов с β -катенином расположены в центральной области (R3–R9). Следовательно, данные молекулы не могут связываться с β -катенином одновременно [15]. Пространственное разделение различных β -катенин-связывающих факторов в клетке может быть важным для правильного функционирования этих белков.

Кроме того, конкуренция между партнерами β -катенина имеет важное значение для регулирования работы Wnt/ β -катенинового сигнального пути [16].

Функционирование β -катенина жестко регулируется путем различных посттрансляционных модификаций, включая фосфорилирование Ser/Thr и Tyr, убиквитилирование и ацетилирование [11].

β -катенин выполняет многочисленные функции в клетке, в т.ч. участвует в механизмах межклеточной адгезии, клеточной подвижности и сигнальной трансдукции. Как кофактор сигнального пути Wnt, β -катенин задействован в процессах дифференцировки, апоптоза и пролиферации, а также сохранения пула стволовых клеток. Исследования его функционального потенциала активно продолжаются.

Функции β -катенина

Участие β -катенина в механизмах адгезии. Связь β -катенина с цитоскелетом

В ранних исследованиях приведены убедительные доказательства существования комплекса Е-кадгерин / β -катенин / α -катенин [1]. Кадгерины обеспечивают Ca^{2+} -зависимые гомофильные взаимодействия через их внеклеточные регионы. Классические кадгерины получили свое название от ткани, в которой они преимущественно экспрессируются. Так, Е-кадгерин выполняет функцию первичного медиатора межклеточной адгезии в эпителиальных клетках и представляет собой трансмембранный гликопротеин (молекулярная масса 120 кДа) [17].

Молекула кадгерина имеет внеклеточную, трансмембранную и внутриклеточную область. Эктодомен (ЕС), состоящий из 5 повторяющихся Ca^{2+} -связывающих субдоменов ЕС1–ЕС5, формирует взаимодействия между соседними клетками, при этом связывание с Ca^{2+} необходимо для правильной конформационной организации этого домена [18].

Внутриклеточный регион Е-кадгерина связывает белки, которые регулируют эндоцитоз и деградацию Е-кадгерина, внутриклеточную передачу сигнала и транскрипцию генов. Несмотря на сходство последовательностей, катенин p120 и β -катенин связываются с разными сайтами цитоплазматического домена Е-кадгерина. p120-Катенин взаимодействует с проксимальной частью домена, участвуя в регуляции боковой кластеризации и стабилизации кадгеринов на мембране [19]. β -катенин, в отличие от этого, взаимодействует с дистальной частью цитоплазматического хвоста Е-кадгерина и с α -катенином, который непосредственно связывается с нитчатым актином (F-актин) цитоскелета, а также с некоторыми актинсвязывающими белками. Структурное и функциональное взаимодействие кадгерина с β -катенином регулируется фосфорилированием Ser/Tre β -катенина [18, 20, 21].

В рамках комплекса Е-кадгерин / β -катенин / α -катенин цитоплазматический домен связывается с центральной Arm-областью β -катенина, в то время как связь β - и α -катенина образуется между их N-терминальными доменами [18, 22, 23]. α -Катенин, имея эволюционно консервативную роль в организации цитоскелета, подавляет полимеризацию актина на комплексе Atp2/3, тем самым стабилизируя и связывая нити актина [18, 20]. Е-кадгерин способен выполнять нормальную адгезивную функцию только в связанном с катенинами состоянии.

Кроме того, β -катенин косвенно, через его контакт с APC, формирует контакты с цитоскелетом. APC содержит Atp-повторы, которые взаимодействуют с различными регуляторами и эффекторами малых ГТФаз [3]. Малые ГТФазы Rho-семейства активно регулируют межклеточную адгезию путем перестройки актиновых структур в клетке [24]. Впервые взаимосвязь эффекторов β -катенина с деятельностью ГТФаз была продемонстрирована на клеточных линиях. Так, в линии клеток рака толстой кишки, в которой канонический путь Wnt конститутивно активирован, показано, что в случае доминантно-негативной мутации в гене *Rac* β -катенин / TCF транскрипция ингибируется, и напротив, при активации *Rac* транскрипция генов-мишеней β -катенина усиливается. Авторы предположили, что *Rac* усиливает накопление ядерного β -катенина [25]. Позже был предложен возможный механизм такого действия. X. Wu и соавт. [26] в экспериментах показали, что *Rac*-опосредованная активация

JNK (с-Jun N-концевые киназы) приводит к фосфорилированию β -катенина по Ser191 и Ser605 с последующим его ядерным накоплением.

Регуляцию работы актинового цитоскелета через малые ГТФазы также осуществляет катенин p120. Он ингибирует активность RhoA, активирует Ras и Cdc42. При этом связывание p120 с кадгерином и RhoA является взаимоисключающим, т.к. оба взаимодействия происходят в Arm-повторах p120. Активация Ras препятствует формированию связи p120 с микротрубочками цитоскелета [19].

Таким образом, нарушения кадгерин-катенинового комплекса и механизмов взаимодействия β -катенина с цитоскелетом являются факторами, способствующими инвазивному росту и метастазированию опухолей [27, 28].

β -Катенин и его участие в сигнальной передаче

Гипотеза о сигнальном потенциале β -катенина была сформулирована при изучении его ортолога Armadillo у *Drosophila*. Мутация в гене *Armadillo* приводит к изменению сегментации эмбриона *Drosophila*. Последующий эпистатический анализ позволил установить, что функция сегментации белка Armadillo регулируется фактором Wingless (Wg) [29]. В 1982 г. R. Nusse и H.E. Varmus идентифицировали у млекопитающих протоонкоген integration-1 (Int-1). Оказалось, что он гомологичен гену полярности сегментов Wg у дрозофилы бескрылой [30]. Это открытие стало ключевым шагом в характеристике Wnt/ β -катенинового сигнального каскада у млекопитающих (или Wingless / Armadillo у *Drosophila*). Обозначение «Wnt» — слияние терминов «Wg» и «Int». В 1990-х гг. были обнаружены основные компоненты сигнализации Wnt, а дальнейшие эксперименты обозначили их функцию в сигнальном пути (рис. 2).

Wnt/ β -катениновый сигнальный путь физиологически активируется молекулами Wnt, которые связываются с Frizzled (Fzd)-рецепторами на поверхности клетки [6].

Без активирующего влияния белков Wnt в клетке формируется цитозольный белковый комплекс (комплекс «деструкции», β -катениндеструкционный комплекс), включающий белок Axin, APC, CK1 (casein kinase 1) и GSK3b (glycogen synthase kinase-3 β) [6, 31, 32]. Центральным регулирующим шагом канонического Wnt-сигнального пути является фосфорилирование β -катенина компонентами комплекса деструкции: CK1 фосфорилирует Ser45, что запускает работу GSK-3b, а именно фосфорилирование Ser 33, Ser 37 и Tre 41 [32]. Этот процесс координирует белок Axin, имеющий отдельные домены для взаимодействия с GSK3 β , CK1a и β -катенином [33]. Фосфорилированный β -катенин распознается β -TrCP-содержащей убиквитинлигазой, которая добавляет к Lys19 и Lys49 убиквитины и таким образом запускает деструкцию β -катенина в протеасомах [34, 35]. Благодаря этому в отсутствие Wnt-стимуляции цитоплазматическая концентрация β -катенина поддерживается на низком уровне.

В случае Wnt-стимуляции на клеточной поверхности образуется рецепторный комплекс между Fzd-рецепторами и LRP6 (Low density lipoprotein Receptor-related Protein-6). Сложный комплекс Fzd–LRP6 и связанный с ними протеин Dishevelled (Dvl), т.н. LRP6-сигнальный комплекс (сигналосома), восстанавливает белок Axin и тем самым ингибирует фосфорилирование β -катенина, вызывая его стабилизацию [32, 35, 36]. Механизм, посредством которого активация LRP6 приводит к стабилизации β -катенина, остается неясным [6]. Накопленный β -катенин мигрирует в ядро и вступает во взаимодействие с ДНК-связывающими белками се-

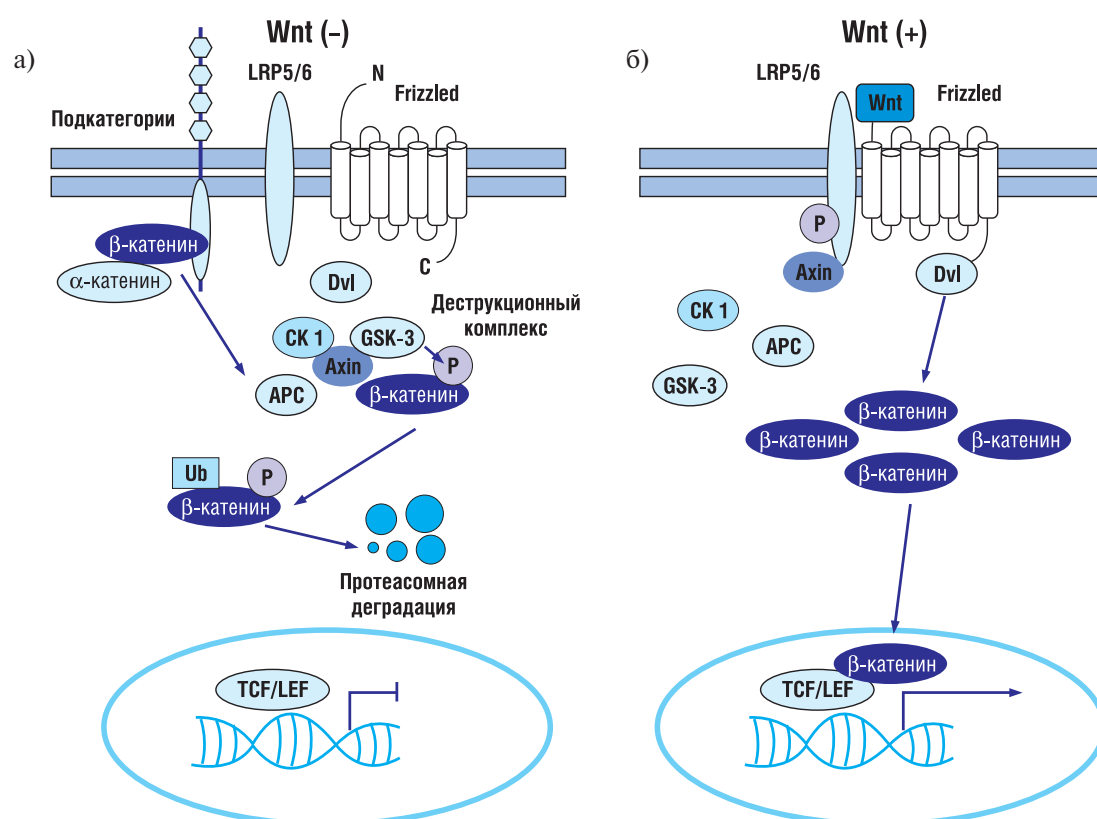


Рис. 2. Wnt/β-катениновый сигнальный путь.

Примечание. а — сигнальный путь без стимуляции белками Wnt; б — сигнальный путь после стимуляции белками Wnt (пояснение в тексте). LRP5/6 — рецептор липопротеина низкой плотности 5/6 (Low density lipoprotein receptor-related protein 5/6); Dvl — Dishevelled; CK1 — казеин киназа 1 (casein kinase 1); GSK3b — киназы-3β гликогенсинтазы (glycogen synthase kinase-3β); APC — аденоматозный полипоз толстой кишки (Adenomatous Polyposis Coli); TCF — Т-клеточный фактор (T cell factor); LEF — белок, связывающийся с лимфоидным энхансером (Lymphoid Enhancer Factor); P — участки фосфорилирования; Ub — участки убиквитинирования.

мейства Tcf/LEF. Вместе они включают транскрипцию «канонических» (т.е. β-катенинзависимых) генов Wnt-ответа: *c-myc*, *CCND1*, *E2f1*, *Axin-2*, *vimentin*, *Snail* др. [11, 37]. Комплекс β-катенин / LEF / TCF взаимодействует с различными ядерными факторами, контролирующими специфические транскрипционные мишени. Примерами таких белков являются p300, CBP, Nrpt2, FOXO, Bcl9-2, reptin, Pontin, Grouchos, Prmt2, CtBP и др. Одним из результатов этого взаимодействия является реорганизация хроматина рядом с сайтом инициации транскрипции генов-мишеней [38].

Данные, опубликованные в последние годы, предполагают более сложную организацию комплексов β-катенин / TCF и β-катенин / APC / Axin, чем описанная линейная модель [39, 40].

Сигнальная передача, реализуемая белками семейства Wnt, поддерживает внутриклеточный гомеостаз, стабильный уровень β-катенина. Нарушение данной передачи является важным патогенетическим фактором при ряде заболеваний, в т.ч. онкологических [6, 36].

Про- и противовоспалительный эффект β-катенина как участника Wnt-сигнального пути

Провоспалительный эффект работы Wnt/β-катенинового сигнального пути был продемонстрирован на клеточной линии преадипоцитов мыши 3T3-L1. Под влиянием провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α происходит активация пути с повышением интенсивности экспрессии β-катенина, Dvl, LRP6 и снижением уровня экспрессии Axin [41].

Однако ряд исследователей указывают на противовоспалительные эффекты β-катенина [42]. Так, J. Sun и соавт. в своей работе показали, что β-катенин является антагонистом транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor κB). Данный фактор состоит из двух субъединиц (p50 и p65), в покое существующих в клетках как комплекс с белком IκBα (inhibitory subunit from NF-κB). Как правило, NF-κB активируется такими воспалительными медиаторами, как ФНО α и ИЛ 1b посредством инактивации IκBα. Авторами было установлено, что в эпителиальных клетках толстой кишки бактериальный агент *Salmonella typhimurium* индуцирует экспрессию ИЛ 8, ФНО α и Wnt через активацию транскрипционного фактора NF-κB [43]. Помимо стимуляции NF-κB бактериальная инфекция в энтероцитах вызывает GSK3-зависимое фосфорилирование β-катенина с его последующей деградацией. Интересно, что β-катенин и ингибитор NF-κB, IκBα, имеют схожие особенности регуляции их активности, а именно фосфорилирование N-концевых остатков Ser с последующим убиквитинированием E3-лигазным комплексом и протеосомной деградацией [44]. Все эти данные свидетельствуют о том, что индукция NF-κB-провоспалительного пути сальмонеллами зависит от деградации β-катенина, предполагая, что β-катенин оказывает негативную регуляторную роль в воспалительной реакции [44].

С другой стороны, бактериальный белок *Salmonella* AvrA подавляет воспаление путем стабилизации β-катенина и IκBα. Стабилизированный β-катенин взаимодействует с субъединицей p50 NF-κB, уменьшая его транскрипционную активность [45]. Если активность

NF- κ B имеет провоспалительный характер, то его ингибирование активным β -катенином представляет собой механизм, подавляющий воспаление [46].

Таким образом, β -катенин в контексте Wnt-сигнального пути участвует в контроле воспалительной реакции на бактериальную инфекцию. Противоречивость его эффектов может быть объяснена особенностями стимула, на который формируется воспалительный ответ, перекрестным взаимодействием с другими сигнальными путями, типом инфицированных клеток.

Роль β -катенина в опухолевой трансформации

Согласно современным данным, мутации, приводящие к аномальному взаимодействию β -катенина с комплексом деструкции, играют ключевую роль в развитии различных опухолей [47]. Ряд исследований показали, что β -катенин является ключевым модулятором пролиферации и выживания опухолевых клеток [15, 48]. Также было обнаружено, что данный белок способен поддерживать рост опухоли путем стимуляции ангиогенеза за счет участия в регуляции экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [49, 50]. β -Катенин участвует в механизмах метастазирования опухолей, усиливая способность клеток к миграции и инвазии. В частности, он регулирует экспрессию генов матриксных металлопротеиназ (*MMP2*, *MMP7*, *MMP9*, *MMP26*), продукты которых играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, апоптозе [51]. Кроме того, изменяя экспрессию генов-мишеней в фибробластах, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках, эндотелиальных клетках, β -катенин влияет на опухолевое микроокружение, что имеет прямое значение для роста и прогрессии злокачественной опухоли [52, 53].

Нарушения сигнальной и адгезивной функции β -катенина выявлены при колоректальном раке, гепатоцеллюлярном раке, раке предстательной железы, раке щитовидной железы и некоторых других вариантах неоплазий [32, 47, 48].

Рак толстой кишки

В многочисленных исследованиях показано, что нормальное функционирование Wnt/ β -катениновой сигнализации имеет большое значение для поддержания равновесия между стволовыми, делящимися и дифференцирующимися клетками кишечного эпителия [54–56]. Нарушение этого баланса в быстро и постоянно регенерирующей ткани может лежать в основе развития злокачественной опухоли [57, 58].

Первоначально при семейном аденоматозе и раке толстой кишки была выявлена мутация в гене *APC*. Это был первый компонент Wnt-пути, причастность которого к развитию рака у человека была доказана [59].

Как было отмечено ранее, активность β -катенина контролируется опухолевым супрессором *APC*. Выявленная сверхэкспрессия β -катенина первоначально объяснялась нарушением регуляции его фосфорилирования в результате инактивирующей мутации в гене *APC*. Действительно, повторное введение дикого типа *APC* в клеточную культуру с повышенной экспрессией β -катенина приводило к снижению аномально высокой активности последнего [60]. Эта активность была опосредована через транскрипционный фактор TCF.

Однако в редких клеточных линиях рака толстой кишки также определялась повышенная активность

комплекса β -катенин / TCF без мутации *APC* [48, 60]. Секвенирование гена β -катенина *CTNNB1* в двух APC-положительных TCF / β -катенин активированных клеточных линиях рака толстой кишки позволило установить следующие мутации в GSK3b-связывающем сайте β -катенина: делеция Ser45 в линии HCT116 и замена Ser33 на Thr в линии SW48. Оба изменения происходят в мишенях фосфорилирования GSK3b, которые имеют значение для стабильности β -катенина. Таким образом, мутации в гене нарушают дальнейшее убиквитинирование белка и его деградацию в протеасомах и приводят к накоплению β -катенина в цитоплазме, а также в ядре клетки [47].

При раке толстой кишки наблюдается накопление цитоплазматического пула β -катенина в результате не только инактивирующей мутации в *APC*, но и собственно мутаций в гене β -катенина. Кроме того, в исследованиях последних лет установили, что активация Wnt/ β -катенинового сигнального пути связана также с инактивацией малых ГТФаз RhoA-семейства, что соотносится с прогрессией колоректального рака [61].

Современные данные указывают на повышение интенсивности экспрессии β -катенина не только в опухолевых клетках толстой кишки, но и в инфильтрирующих ткань Т-регуляторных клетках. При этом активация β -катенина нарушает их нормальное развитие и функцию [62]. Последующие результаты, полученные в экспериментах на мышах, свидетельствуют о том, что активации β -катенина только в Т-регуляторных клетках достаточно для запуска воспаления и опухолевой трансформации клеток эпителия толстой кишки [63].

Таким образом, экспериментальные работы еще раз указывают на разностороннюю роль β -катенина в механизмах опухолевой трансформации. Исследования в этом направлении продолжаются.

Рак предстательной железы

В норме β -катенин принимает участие в эмбриональном и постнатальном этапе развития предстательной железы, в т.ч. в пролиферации эпителиальных предшественников ткани железы. В рамках канонического Wnt-сигнального пути β -катенин контролирует самообновление клеток-предшественниц эпителия предстательной железы взрослого человека, а также в клеточных линиях [57, 64]. В экспериментах показано, что избыточная экспрессия β -катенина приводит к дифференцировке клеток эпителия даже в условиях отсутствия андрогенов [65].

Мутации в гене β -катенина *CTNNB1* при раке предстательной железы встречаются редко (в 5% случаев) [66, 67]. Они затрагивают сайты фосфорилирования β -катенина (аналогично мутациям, наблюдаемым при раке толстой кишки). Особенности установлены в группе пациентов с метастазами в костную ткань кастратрезистентного рака предстательной железы. У данной группы больных в 37% случаев определяется преимущественно ядерная локализация β -катенина в метастатических очагах [68].

Данные современных исследований указывают на участие β -катенина в регулировании процесса аутофагии при раке предстательной железы [69]. Аутофагия — это процесс клеточного рециклинга, в результате которого происходит деградация поврежденных или лишних внутриклеточных компонентов. Тем самым обеспечивается альтернативный источник энергии в периоды метаболического стресса клетки. Аутофагия играет двойную роль в онкогенезе: с одной стороны, может предотвратить инициацию опухоли, подавляя хроническое повреждение тканей, воспаление и нестабильность генома с помощью функции контроля качества, с другой — способна под-

держивать метаболизм опухоли, рост и выживание через рециркуляцию питательных веществ [70].

R. Lin и соавт., используя клеточные линии рака предстательной железы человека DU145 и PC3, установили, что аутофагия, вызванная рапамицином, блокируется ингибитором аутофагии оксидом азота (NO) и сопровождается ядерным накоплением β -катенина. Таким образом, β -катенин участвует в реализации эффекта ингибитора аутофагии NO в клетках рака предстательной железы [69]. Однако молекулярные механизмы такого эффекта пока неясны.

В дополнение к своей роли в Wnt-сигнальном пути β -катенин выступает в качестве кофактора рецепторов андрогенов. При взаимодействии между рецепторами андрогенов и β -катенином происходит стимуляция опосредованной андрогенами транскрипции генов-мишеней [66]. В клеточных линиях рака предстательной железы β -катенин усиливает андрогенстимулированную активацию транскрипции рецепторов андрогенов, повышает их чувствительность к низкому уровню андрогенов [71]. Возможно, определение соотношения β -катенин / рецепторы андрогенов поможет в дальнейшем идентифицировать пациентов с раком предстательной железы с неблагоприятным прогнозом, требующих индивидуального терапевтического подхода.

480

Рак щитовидной железы

Рак щитовидной железы, развивающийся из фолликулярного эпителия (около 95% всех опухолей щитовидной железы), классифицируют на высокодифференцированный, включающий папиллярный (80%), и фолликулярный (10–15%) типы, а также на низко (плохо) дифференцированный и анапластический (1–2%) [72]. Отдельную группу составляет медулярный рак, представленный парафолликулярными клетками или C-клетками щитовидной железы, продуцирующими кальцитонин.

Накопленные данные указывают на то, что опухолевые клетки щитовидной железы проходят многоступенчатый процесс прогрессии: от хорошо поддающегося лечению высокодифференцированного до часто фатального недифференцированного или анапластического рака [73].

β -Катенин как ключевой компонент Wnt-сигнального пути принимает участие в пролиферации нормальных и опухолевых тиреоцитов [74].

Точечные мутации в экзоне 3 β -катенина были зарегистрированы в 25% случаев плохо дифференцированного рака и 66% — анапластического, но не были обнаружены при высокодифференцированном раке щитовидной железы [75]. В целом, для злокачественных опухолей щитовидной железы характерно снижение интенсивности экспрессии β -катенина на мембране клетки. Кроме того, ряд исследователей указывает на прямую корреляцию между снижением мембранного содержания β -катенина и стадией опухолевого процесса, включая наличие отдаленных метастазов [75, 76].

Анапластический рак щитовидной железы имеет самую высокую частоту мутаций в кодирующей области гена β -катенина. При этом часто обнаруживают сочетания мутаций в различных регионах этого гена, что, возможно, отражает генетическую нестабильность в этом варианте рака щитовидной железы [77].

Результаты анализа экспрессии β -катенина в ткани высокодифференцированных форм рака щитовидной железы длительное время были неоднозначными. В проведенном нами исследовании [неопубликованные данные] методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в жидкостных образцах пунктатов ткани

щитовидной железы были установлены статистически значимые различия экспрессии гена β -катенина *CTNNB1* в зависимости от нозологической формы узловой патологии щитовидной железы. Снижение уровня экспрессии β -катенина в жидкостных образцах ткани щитовидной железы обнаруживали у пациентов с коллоидным зобом по отношению к аналогичному показателю у пациентов с иной патологией (фолликулярная аденома, папиллярный рак, аутоиммунный тиреоидит). Уровень экспрессии мРНК *CTNNB1* статистически не различался у пациентов с фолликулярной аденомой, папиллярным раком. Наиболее выраженная экспрессия β -катенина определялась у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Таким образом, в случаях папиллярного рака, фолликулярной аденомы щитовидной железы экспрессия мРНК *CTNNB1* уменьшается по сравнению с образцами, полученными из участка коллоидного зоба и аутоиммунного тиреоидита.

Проведение сравнительного анализа преимущественной локализации маркера в клетке методом иммуноцитохимии позволит охарактеризовать дальнейшую функциональную судьбу β -катенина в клетке при различных нозологиях. Так, статистически незначимые различия экспрессии гена *CTNNB1* у пациентов с фолликулярной аденомой и папиллярным раком позволяют выдвинуть предположение о различных путях функциональной активности β -катенина в клетке, что зависит от состояния компонентов деструкционного комплекса Wnt/ β -катенинового сигнального пути.

Таким образом, ядерная локализация и мутации в гене β -катенина *CTNNB1* могут служить фактором неблагоприятного прогноза и быстрой опухолевой прогрессии. Однако молекулярные механизмы, которые приводят к цитоплазматической стабилизации β -катенина, пока не установлены.

Гепатоцеллюлярный рак

Развитие и прогрессирование гепатоцеллюлярного рака сопровождается такими молекулярными изменениями, как потеря опухолевых супрессоров (*p53*, *Rb*, *p16^{INK4A}*, *p14^{ARF}*), активация онкобелков (*c-myc*, *c-Met*), активация и секреция трансформирующего фактора роста β [78].

Белок β -катенин имеет большое значение для нормального развития печени, начиная с его ключевой роли в механизмах гаструляции, ранних этапах дифференцировки клеток, контроле спецификации энтодермы передней кишки, печеночной спецификации клеток передней кишки, регуляции пролиферации гепатобластов и их дифференцировки, до контроля экспрессии генов метаболизма в постнатальном периоде, активации факультативных стволовых клеток и поддержания гомеостаза [79].

В 33–67% случаев гепатоцеллюлярного рака определяется ядерное накопление β -катенина [80]. В среднем у 1/3 пациентов обнаружены мутации в гене *CTNNB1*, который кодирует белок β -катенин. Мутации расположены главным образом в экзоне 3, в остатках Ser/Thr [81]. Существуют и другие механизмы, приводящие к ядерному накоплению β -катенина и активации транскрипции его генов-мишеней. Так, секреция Frizzled 7 способствует активации канонического Wnt-сигнального пути и, как следствие, накоплению главного кофактора пути β -катенина [80]. Исследование, выполненное на коллекции образцов гепатоцеллюлярного рака человека, позволило установить связь между ядерным накоплением β -катенина с дедифференцировкой гепатоцитов, повышенной их способностью к инвазии и более ранних рецидивов после ор-

тотопической трансплантации печени. Анализ экспрессии β -катенина в циркулирующих стволовых опухолевых клетках гепатоцеллюлярного рака, которые впоследствии могут стать субстратом рецидива после трансплантации печени, указывает также на его ядерное накопление [82].

Аберрантная ядерная экспрессия β -катенина коррелирует со степенью распространенности опухоли и неблагоприятным прогнозом развития гепатоцеллюлярного рака у пациентов.

Заключение

С момента открытия β -катенина учеными была проделана масштабная работа по описанию структуры и раскрытию механизмов функционирования данного белка. В настоящее время участие β -катенина в опухолевой трансформации и прогрессии некоторых злокачественных опухолей не вызывает сомнений, однако остается открытым

вопрос о механизмах последствий нарушения адгезивной и сигнальной функции β -катенина. Продолжение исследований в данном направлении позволит не только использовать β -катенин как потенциальный предиктор злокачественных опухолей, но и разработать подходы к их таргетной терапии.

Источник финансирования

Финансовая поддержка исследования обеспечена Советом по грантам при Президенте РФ (договор № 14.120.14.4184-НШ).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Ozawa M., Baribault H., Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J.* 1989; 8: 1711–1717.
- Maiden S.L., Hardin J. The secret life of β -catenin: Moonlighting in morphogenesis. *J. Cell Biol.* 2010; 195 (4): 543–552.
- Tewari R., Bailes E., Bunting K.A., Coates J.C. Armadillo-repeat protein functions: questions for little creatures. *Trends Cell Biol.* 2010; 20: 470–481.
- McCrea P.D., Gu D. The catenin family at a glance. *J. Cell Sci.* 2010; 123: 637–642.
- Hatzfeld M. Multifunctional proteins or just regulators of desmosomal adhesion? *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773: 69–77.
- Clevers H., Nusse R. Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease. *Cell.* 2012; 149: 1192–1205.
- Kubota T., Michigami T., Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27: 265–271.
- Tucci V., Kleefstra T., Hardy A., Heise I., Maggi S., Willemsen M.H., Hilton H., Esapa C., Simon M., Buenavista M-T., McGuffin L.J., Vizer L., Doderio L., Tsafaris S., Romero R., Nillesen W.N., Vissers L.E.L.M., Kempers M.J., Vulto-van Silfhout A.T., Iqbal Z., Orlando M., Maccione A., Lassi G., Farisello P., Contestabile A., Tinarelli F., Nieus T., Raimondi A., Greco B., Cantatore D., Gasparini L., Berdondini L., Bifone A., Gozzi A., Wells S., Nolan P.M. Dominant β -catenin mutations cause intellectual disability with recognizable syndromic features. *J Clin Invest.* 2014; 124(4): 1468–1482.
- Huber A.H., Nelson W.J., Weis W.I. Three-dimensional structure of the armadillo repeat region of beta-catenin. *Cell.* 1997; 90: 871–882.
- Huber A.H., Weis W.I. The structure of the β -catenin/E-cadherin complex and the molecular basis of diverse ligand recognition by β -catenin. *Cell.* 2001; 105: 391–402.
- Xu W., Kimelman D. Mechanistic insights from structural studies of β -catenin and its binding partners. *J. Cell Sci.* 2007; 120: 3337–3344.
- Hur J., Jeong S. Multitasking β -catenin: from adhesion and transcription to RNA regulation. *Animal Cells Syst.* 2013; 17 (5): 299–305.
- URL: http://www.stanford.edu/group/nusselab/cgi-bin/wnt/protein_interactions (Available: 20.03.2015).
- Xing Y., Takemaru K.I., Liu J., Berndt J.D., Zheng J., Moon R.T., Xu W. Crystal Structure of a Full-Length β -Catenin. *Structure.* 2008; 16: 478–487.
- Valenta T., Hausmann G., Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J.* 2012; 31: 2714–2736.
- Choi H.J., Huber A.H., Weis W.I. Thermodynamics of β -catenin-ligand interactions: the roles of the N- and C-terminal tails in modulating binding affinity. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 1027–1038.
- Shapiro L., Weis W.I. Structure and biochemistry of cadherins and catenins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1: 003053.
- Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1778: 660–669.
- Franz C.M., Ridley A.J. p120 catenin associates with microtubules: inverse relationship between microtubule binding and Rho GTPase regulation. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 6588–6594.
- Perez-Moreno M., Fuchs E. Catenins: Keeping Cells from Getting Their Signals Crossed. *Dev. Cell.* 2006; 11: 601–612.
- Nelson W.J., Nusse R. Convergence of Wnt, β -Catenin, and Cadherin Pathways. *Science*, 2004; 305: 1483–1487.
- Berx G., van Roy F. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008; 65: 3756–3788.
- Gates J., Peifer M. Can 1000 reviews be wrong? Actin, α -Catenin, and adherens junctions. *Cell.* 2005; 123: 769–772.
- Citi S., Guerrero D., Spadaro D., Shah J. Epithelial junctions and Rho family GTPases: the zonular signalosome. *Small GTPases.* 2014; 5 (4): 1–15.
- Esfali S., Bapat B. Cross-talk between Rac1 GTPase and dysregulated Wnt signaling pathway leads to cellular redistribution of β -catenin and TCF/LEF-mediated transcriptional activation. *Oncogene.* 2004; 23: 8260–8271.
- Wu X., Tu X., Joeng K.S., Hilton M.J., Williams D.A., Long F. Rac1 activation controls nuclear localization of β -catenin during canonical Wnt signaling. *Cell.* 2008; 133: 340–353.
- Ramis-Conde I., Drasdo D., Anderson A.R., Chaplain M.A. Modeling the influence of the E-cadherin- β -catenin pathway in cancer cell invasion: a multiscale approach. *Biophys. J.* 2008; 95 (1): 155–165.
- Order T.T., Gupta P.B., Mani S.A., Yang J., Lander E.S., Weinberg R.A. Loss of E-cadherin Promotes metastasis via Multiple Downstream Transcriptional pathways. *Cancer Res.* 2008; 68 (10): 3645–3653.
- Riggleman B., Sched P., Wieschaus E. Spatial expression of the Drosophila segment polarity gene armadillo is posttranscriptionally regulated by wingless. *Cell.* 1990; 63: 549–560.

30. Nusse R., Varmus H.E. Many tumors induced by the mouse mammary tumors virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell*. 1982; 31: 99–109.
31. Zeller E., Hammer K., Kirschnick M., Braeuning A. Mechanisms of RAS/ β -catenin interactions. *Arch Toxicol*. 2013; 87: 611–632.
32. Kimelman D., Xu W. β -Catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene*. 2006; 25: 7482–7491.
33. Amit S., Hatzubai A., Birman Y., Andersen J.S., Ben-Shushan E., Mann M., Ben-Neriah Y., Alkalay I. Axin-mediated CKI phosphorylation of β -catenin at Ser 45: a molecular switch for the Wnt pathway. *Genes Dev*. 2002; 16 (9): 1066–1076.
34. Kikuchi A., Kishida S., Yamamoto H. Regulation of Wnt signaling by protein-protein interaction and posttranslational modifications. *Exp. Mol. Med*. 2006; 38: 1–10.
35. Liu C., Li Y., Semenov M., Han C., Baeg G.H., Tan Y., Zhang Z., Lin X., He X. Control of β -catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *Cell*. 2002; 108: 837–847.
36. Hur J., Jeong S. Multitasking β -catenin: from adhesion and transcription to RNA regulation. *Animal Cells and Systems. Animal Cells Syst*. 2013; 17 (5): 299–305.
37. Graham T.A., Weaver C., Mao F., Kimelman D., Xu W. Crystal structure of a β -catenin/Tcf complex. *Cell*. 2000; 103: 885–896.
38. Mosimann C., Hausmann G., Basler K. β -catenin hits chromatin: regulation of Wnt target gene activation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2009; 10: 276–286.
39. Gerlach J.P., Emmink B.L., Nojima H., Kranenburg O., Maurice M.M. Wnt signalling induces accumulation of phosphorylated β -catenin in two distinct cytosolic complexes. *Open Biol*. 2014; 4: 140120.
40. Hagemann A.I.H., Kurz J., Kauffeld S., Chen Q., Reeves P.M., Weber S., Schindler S., Davidson G., Kirchhausen T., Scholpp S. In vivo analysis of formation and endocytosis of the Wnt/ β -Catenin signaling complex in zebrafish embryos. *J. Cell Sci*. 2014; 127: 3970–3982.
41. Gustafson B., Smith U. Cytokines Promote Wnt Signaling and Inflammation and Impair the Normal Differentiation and Lipid Accumulation in 3T3-L1 Preadipocytes. *J Biol. Chem*. 2006; 281 (14): 9507–9516.
42. Liu X., Lu R., Wu S., Sun J. Salmonella regulation of intestinal stem cells through the Wnt/ β -catenin pathway. *FEBS Lett*. 2010; 584 (5): 911–916.
43. Sun J., Hobert M.E., Duan Y., Rao A.S., He T.C., Chang E.B., Madara J.L. Crosstalk between NF- κ B and β -catenin pathways in intestinal-colonized intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2005; 289 (1): 129–137.
44. Duan Y., Liao A.P., Kuppreddi S., Ye Z., Ciancio M. J., Sun J. β -catenin activity negatively regulates bacteria-induced inflammation. *Lab. Invest*. 2007; 87 (6): 613–624.
45. Liu X., Lu R., Wu S. Zhang Y.G., Xia Y., Sartor R.B., Sun J. Wnt2 inhibits enteric bacterial-induced inflammation in intestinal epithelial cells. *Inflamm. Bowel Dis*. 2012; 18 (3): 418–429.
46. Silva-García O., Valdez-Alarcón J.J., Baizabal-Aguirre V.M. The Wnt/ β -catenin signaling pathway controls the inflammatory response in infections caused by pathogenic bacteria. *Mediators Inflamm*. 2014; ID 310183. Doi:10.1155/2014/310183.
47. Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev*. 2000; 14: 1837–1851.
48. Morin P.J. β -catenin signaling and cancer. *BioEssays*. 1999; 21: 1021–1030.
49. Easwaran V., Lee S.H., Inge L., Guo L., Goldbeck C., Garrett E., Wiesmann M., García P.D., Fuller J.H., Chan V., Randazzo F., Gundel R., Warren R.S., Escobedo J., Aukerman S.L., Taylor R.N., Fantl W.J. β -Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer. *Cancer Res*. 2003; 63 (12): 3145–3153.
50. Shivanna S., Harrold I., Shashar M., Meyer R., Kiang C., Francis J., Zhao Q., Feng H., Edelman E.R., Rahimi N., Chitalia V.C. The c-Cbl ubiquitin ligase regulates nuclear β -catenin and angiogenesis by its tyrosine phosphorylation mediated through the Wnt signaling pathway. *J Biol Chem*. 2015. Doi: 10.1074/jbc.M114.616623.
51. Said A.H., Raufman J-P., Xie G. The role of matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Cancers*. 2014; 6 (1): 366–375.
52. Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell*. 2011; 147 (5): 992–1009.
53. Vermeulen L., De Sousa E., Melo F., van der Heijden M., Cameron K., de Jong J.H., Borovski T., Tuynman J.B., Todaro M., Merz C., Rodermond H., Sprick M.R., Kemper K., Richel D.J., Stassi G., Medema J.P. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol*. 2010; 12 (5): 468–476.
54. Roy S., Majumdar A.P.N. Signaling in colon cancer stem cells. *J. Molecular Signaling*. 2012; 7: 11.
55. Scoville D.H., Sato T., He X.C., Li L. Current view: intestinal stem cells and signaling. *Gastroenterology*. 2008; 134: 849–864.
56. Vermeulen L., De Sousa E. Melo F., van der Heijden M., Cameron K., de Jong J.H., Borovski T., Tuynman J.B., Todaro M., Merz C., Rodermond H., Sprick M.R., Kemper K., Richel D.J., Stassi G., Medema J.P. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol*. 2010; 12 (5): 468–476.
57. Valkenburg K.C., Graveel C.R., Zylstra-Diegel C.R., Zhong Z., Williams B.O. Wnt/ β -catenin Signaling in Normal and Cancer Stem Cells. *Cancers*. 2011; 3: 2050–2079.
58. Lien W-H., Fuchs E. Wnt some lose some: transcriptional governance of stem cells by Wnt/ β -catenin signaling. *Genes & Dev*. 2014; 28: 1517–1532.
59. Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y., Miki Y., Ando H., Horii A., Koyama K., Utsunomiya J., Baba S., Hedge P., Markham A., Krush A.J., Petersen G., Hamilton S.R., Nilbert M.C., Levy D.B., Bryan T.M., Preisinger A.C., Smith K.J., Su L-K., Kinzler K.W., Vogelstein B. Mutations of chromosome 5q21 gene in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991; 253: 665–669.
60. Morin P.J., Sparks A.B., Korinek V., Barker N., Clevers H., Vogelstein B., Kinzler K.W. Activation of β -catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in β -catenin or APC. *Science*. 1997; 275: 1787–1790.
61. Rodrigues P., Macaya I., Bazzocco S., Mazzolini R., Andretta E., Dopeso H., Mateo-Lozano S., Bilić J., Cartón-García F., Nieto R., Suárez-López L., Afonso E., Landolfi S., Hernandez-Losa J., Kobayashi K., Ramón y Cajal S., Tabernero J., Tebbutt N.C., Mariadason J.C., Schwartz S., Arango D. RHOA inactivation enhances Wnt signalling and promotes colorectal cancer. *Nat. Commun*. 2014; 5: 5458.
62. van Loosdregt J., Fleskens V., Tiemessen M.M., Mokry M., van Boxel R., Meeding J., Pals C.E., Kurek D., Baert M.R., Delemarre E.M., Gröne A., Koerkamp M.J., Sijts A.J., Nieuwenhuis E.E., Maurice M.M., van Es J.H., Ten Berge D., Holstege F.C., Staal F.J., Zaiss D.M., Prakken B.J., Coffey P.J. Canonical Wnt signaling negatively modulates regulatory T cell function. *Immunity*. 2013; 39: 298–310.
63. Keerthivasan S., Aghajani K., Dose M., Molinero L., Khan M.W., Venkateswaran V., Weber C., Emmanuel A.O., Sun T., Bentrem D.J., Mulcahy M., Keshavarzian A., Ramos E.M., Blatner N., Khazaie K., Gounari F. β -Catenin promotes colitis and colon cancer through imprinting of proinflammatory properties in T cells. *Sci. Transl. Med*. 2014; 26: 225–228.
64. Bisson I., Prowse D.M. WNT signaling regulates self-renewal and differentiation of prostate cancer cells with stem cell characteristics. *Cell Res*. 2009; 19: 683–697.

65. Francis J.C., Thomsen M.K., Taketo M.M., Swain A. β -catenin is required for prostate development and cooperates with Pten loss to drive invasive carcinoma. *PLoS. Genet.* 2013; 9 (1): 1003180.
66. Voeller H.J., Truica C.I., Gelmann E.P. Beta-catenin mutations in human prostate cancer. *Cancer Res.* 1998; 58: 2520–2523.
67. Chesire D.R., Isaacs W.B. β -Catenin signaling in prostate cancer: an early perspective. *Endocr. Relat. Cancer.* 2003; 10: 537–560.
68. Wan X., Liu J., Lu J.-F., Tzelepi V., Yang J., Starbuck M.W., Diao L., Wang J., Efstathiou E., Vazquez E.S., Troncoso P., Maity S.N., Navone N.M. Activation of β -Catenin Signaling in Androgen Receptor-Negative Prostate Cancer Cells. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 726–736.
69. Lin R., Feng J., Dong S., Pan R., Zhuang H., Ding Z. Regulation of autophagy of prostate cancer cells by β -catenin signaling. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 35 (3): 926–932.
70. Guo J.Y., Xia B., White E. Autophagy-mediated tumor promotion. *Cell.* 2013; 155 (6): 1216–1219.
71. Lee E., Madar A., David G., Garabedian M.J., Dasgupta R., Logan S.K. Inhibition of androgen receptor and β -catenin activity in prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (39): 15710–15715.
72. Welker M.J.O., Orlov D.M.S. Thyroid Nodules. *Am Fam Physician.* 2003; 67 (3): 559–566.
73. Kepal N., Patel M.D., Singh B. Genetic Considerations in Thyroid Cancer. *Cancer Control.* 2006; 13 (2): 111–118.
74. Rao A.S., Kremenevskaja N., Resch J., Brabant G. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/ β -catenin signalling. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153: 929–938.
75. Garcia-Rostan G., Camp R.L., Herrero A., Carcangiu M.L., Rimm D.L., Tallini G. Beta-catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. *Am. J. Pathol.* 2001; 158: 987–996.
76. Ishigaki K., Namba H., Nakashima M., Nakayama T., Mitsutake N., Hayashi T., Maeda S., Ichinose M., Kanematsu T., Yamashita S. Aberrant localization of beta-catenin correlates with overexpression of its target gene in human papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (7): 3433–3440.
77. Sastre-Perona A., Santisteban P. Role of the Wnt pathway in thyroid cancer. *Front. Endocrinol.* 2012; 3: 31.
78. Liu M., Jiang L., Guan X.Y. The genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma: a recent update. *J. Protein Cell.* 2014; 5 (9): 673–691.
79. Lade A.G., Monga S.P.S. Beta-catenin signaling in hepatic development and progenitors: which way does the WNT blow? *Dev. Dyn.* 2011; 240 (3): 486–500.
80. Lee H.C., Kim M., Wands J.R. Wnt/Frizzled signaling in hepatocellular carcinoma. *Front. Biosci.* 2006; 11: 1901–1915.
81. Ma L., Wei W., Chua M.-S., So S. Tankyrase inhibitors attenuate WNT/ β -catenin signaling and inhibit growth of hepatocellular carcinoma cells. *Gastrointest. Cancer.* 2014; 4: 49–63.
82. Zulehner G., Mikula M., Schneller D., van Zijl F., Huber H., Sieghart W., Grasl-Kraupp B., Waldhör T., Peck-Radosavljevic M., Beug H., Mikulits W. Nuclear beta-catenin induces an early liver progenitor phenotype in hepatocellular carcinoma and promotes tumor recurrence. *Am. J. Pathol.* 2010; 176: 472–481.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Исаева Анна Владимировна, аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ, младший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии

Адрес: 634028, Томск, ул. Учебная, д. 5-17, **e-mail:** seneann@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта

Адрес: 634028, Томск, ул. Учебная, д. 39, **тел.:** +7 (3822) 90-11-01, **e-mail:** zima2302@gmail.com

Шабалова Ирина Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, **тел.:** +7 (495) 945-82-22, **e-mail:** irenshab@inbox.ru

Рязанцева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, профессор кафедры биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета

Адрес: 660041, Красноярск, пр-т Свободный, д. 79, **тел.:** +7 (391) 244-86-25, **e-mail:** nv_gyazan@mail.ru

Васильева Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии с молекулярной биологией и курсом клинической лабораторной диагностики СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 41-85-94, **e-mail:** vasiljeva-24@yandex.ru

Касоян Карина Тимуровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, **тел.:** +7 (495) 945-82-22, **e-mail:** karishe@list.ru

Саприна Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 53-15-87, **e-mail:** tvsaprina@sibmail.com

Латыпова Венера Насхатовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 53-15-87, **e-mail:** veneralatypova@mail.ru

Берёзкина Ирина Сергеевна, аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 53-15-87, **e-mail:** berezkina.is@mail.ru

Новицкий Вячеслав Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой патофизиологии СибГМУ

Адрес: 634028, Томск, ул. Учебная, д. 39, **тел.:** +7 (3822) 55-36-13, **e-mail:** kaf.pat.fiziolog@ssmu.ru